



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁷ : C07K 14/635, A61K 38/29, 38/04, C07K 5/083	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 00/40611 (43) Date de publication internationale: 13 juillet 2000 (13.07.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/03110</p> <p>(22) Date de dépôt international: 9 décembre 1999 (09.12.99)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 98/167000 30 décembre 1998 (30.12.98) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SEDERMA [FR/FR]; 29, rue du Chemin Vert, Boîte postale 33, F-78160 Le Perray-en Yvelines (FR).</p> <p>(72) Inventeur; et (75) Inventeur/Déposant (US seulement): LINTNER, Karl [FR/FR]; 69, rue de l'Assomption, F-75016 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>	
<p>(54) Title: SLIMMING COSMETIC COMPOSITIONS</p> <p>(54) Titre: COMPOSITIONS COSMETIQUES AMINCISSANTES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to peptide sequences derived from the parathyroid hormone (pTh), whereby said sequences exhibit lipolytic activity that is used to advantageous effect in cosmetic or dermatological slimming products that are administered topically. Said activity is enhanced when the peptides are chemically modified so as to increase their lipophilicity. The peptides can be obtained by means of synthesis, biotechnology or by moderate hydrolysis of plant proteins.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Le brevet décrit les séquences peptidiques dérivées de l'hormone parathyroïdienne (ou encore pTH), possédant une activité lipolytique qui est avantageusement mise à profit dans des produits cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques amincissants, utilisés par voie topique. Cette activité est renforcée quand les peptides sont modifiés chimiquement pour augmenter leur lipophilie. Ces peptides peuvent être obtenus par synthèse, par biotechnologie ou par hydrolyse ménagée de protéines végétales.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Biélorus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

TITRE *Compositions cosmétiques amincissantes*

L'industrie cosmétique est en permanence à la recherche de nouveaux ingrédients actifs possédant des activités lipolytiques, pour les intégrer dans des produits dits amincissants. De nombreuses substances (molécules pures comme les dérivés de xanthine; mélanges complexes comme certains extraits de plantes, ...) sont
5 proposées et utilisées.

Le marché demande néanmoins des nouveautés et des produits toujours plus actifs.

Les substances adrénérquiques (adrénaline et analogues) sont bien connues pour leur impressionnante capacité à stimuler la lipolyse dans les adipocytes mais, leur emploi
10 est formellement interdit en cosmétique et en dermopharmaceutique.

Récemment, d'autres classes de substances, de nature différente, ont été identifiées comme étant également capables de stimuler, à des degrés divers, la lipolyse des triglycérides dans les adipocytes humains et/ou animaux.

Il s'agit de peptides de courte chaîne à caractère hormonal comme, par exemple,
15 l'hormone para-thyroïdienne (pTH (1-84)) ou son fragment pTH (1-34).

Ces peptides sont susceptibles de stimuler la lipolyse, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*, par le biais de l'activation de l'adénylate cyclase membranaire (par exemple: Tanigushi A. et al. *J. Lip. Res.* (1987) 28 :490-496).

Malheureusement, le plus petit des deux peptides mentionnés ci-dessus, le pTH (1-34), comporte une séquence de 34 acides aminés (H-Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe-OH), ce qui rend sa synthèse à l'échelle industrielle très difficile, et par conséquent son utilisation incompatible avec les exigences économiques du marché cosmétique visé.
20

Récemment, un brevet a décrit l'utilisation de fragments de ce pTH (1-34), N-acylés ou non, composés de 3 à 10 acides aminés, dont la séquence débutait par Ser-Val, pour leurs effets amincissants par voie topique (FR 98 09193).
25

Au vu de l'ensemble de la littérature scientifique (par exemple: Taniguchi A. et al. (1987) *J. of Lipid Res.* 28 :490-494), la présence des deux acides aminés N-terminaux (Ser-Val) semblait alors être obligatoire.
30

L'objet du présent brevet est la double découverte que l'activité lipolytique, tant *in vivo* qu'*in vitro*, était portée par des fragments peptidiques, dérivé de la pTH:

- même si le coté N-peptidique ne contient pas la séquence classique Ser-Val,
- même si le peptide n'est constitué que de 3 à 11 acides aminés.

5 Ces peptides correspondent donc à des fragments qui déclinent toutes les possibilités de longueur et de clivage de la pTH (9-19).

Les peptides hybrides, obtenus par greffage du dipeptide Ser-Val du coté N-terminal dans les séquences décrites ci-dessus, n'ont pas démontré d'activité lipolytique supérieure à celle des séquences initiales.

10 De manière surprenante, l'activité *in vitro* se retrouve *in vivo* après application par voie topique, et donc dans une approche relevant de la cosmétique.

De par leurs longueurs plus courtes, la synthèse industrielle de ces peptides devient économiquement réaliste, et de par la forte activité lipolytique des séquences décrite ici, il est tout à fait possible d'utiliser ces peptides dans toutes compositions cosmétiques et dermopharmaceutiques.

15 Le peptide, séquence minimale, est constitué de Gly-Lys-His quand l'undécapeptide, séquence la plus longue, correspond à His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu.

Enfin, tout comme dans le brevet FR 98 09193, afin de rendre tous ces peptides encore plus actif par voie topique, il est avantageux de les rendre lipophiles par un greffage d'un acide gras de plus ou moins longue chaîne (mirystyl, palmityl, stéaryl, lipoyl...) sur l'amine N-terminale et/ou d'estérifier le groupe carboxyle du peptide.

Sont donc concernés par ce brevet, les divers fragments du peptide pTH (9-19), caractérisés en ce qu'ils contiennent la séquence de structure générale suivante:

25
$$R_1\text{-NH-AA-R}_2$$

où R_1 = H, ou une chaîne alkyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant 1 à 24 atomes de carbone, préférentiellement 12 à 18 atomes de carbone,

et R_2 = OH ou OR_3 ou NR_4R_5 avec R_3 = une chaîne alkyle de C_1 à C_{24} ,
30 préférentiellement soit C_1 à C_3 , soit C_{14} à C_{18} et avec R_4R_5 étant indépendamment

l'un de l'autre = H ou une chaîne alkyle de 1 à 12 atomes de carbone, préférentiellement de 1 à 3 atomes de carbone,

et AA est tout ou partie de la séquence peptidique suivante His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu (pTH (9-19)), préférentiellement Gly-Lys-His-Leu-Asn (pTH (12-16)) ou même Gly-Lys-His (pTH (12-14)).

Les peptides qui répondent aux séquences décrites ci dessus possèdent une réelle et importante activité lipolytique par voie topique qui est utilisable en cosmétique et dermatopharmacie.

Les peptides, objets du brevet, peuvent être obtenus soit par synthèse chimique classique (en phase solide ou en phase homogène liquide), soit par synthèse enzymatique (Kullman et al., J. Biol. Chem. 1980, 255, 8234) à partir des acides aminés constitutifs ou de leurs dérivés.

Les peptides peuvent être obtenus également par fermentation d'une souche de bactéries modifiées ou non par génie génétique, pour produire les séquences recherchées ou leurs différents fragments.

Enfin, les peptides peuvent être obtenus par extraction de protéines d'origine animale ou végétale, préférentiellement végétale, suivie d'une hydrolyse contrôlée qui libère les fragments peptidiques en question, avec la stipulation que les fragments libérés correspondent aux séquences peptidiques pTH(9-n) avec n compris entre 10 et 19 inclus. De nombreuses protéines trouvées dans les plantes sont susceptibles de contenir ces séquences au sein de leur structure. L'hydrolyse ménagée permet de dégager ces fragments peptidiques.

Pour réaliser l'invention, il est possible, mais non nécessaire, d'extraire soit les protéines concernées d'abord et de les hydrolyser ensuite, soit d'effectuer l'hydrolyse

d'abord sur un extrait brut et de purifier les fragments peptidiques ensuite. On peut également utiliser l'hydrolysât sans en extraire les fragments peptidiques en question, en s'assurant toutefois d'avoir arrêté la réaction enzymatique d'hydrolyse à temps et de doser la présence des peptides en question par des moyens analytiques appropriés (traçage par radioactivité, immunofluorescence ou immunoprécipitation avec des anticorps spécifiques, etc.).

D'autres procédés plus simples ou plus complexes conduisant à des produits moins chers ou plus purs sont facilement envisageables par l'homme de l'art connaissant le métier de l'extraction et de la purification des protéines et peptides.

A titre d'exemple illustrant l'invention, on cite quelques formules cosmétiques représentatives mais non limitatives de l'invention:

5

Exemple n° 1: Gel amincissant

	Carbopol 1342R	0,3
	Propylène glycol	2,0
	Glycérine	1,0
10	Vaseline blanche	1,5
	Cylomethicone	6,0
	Alcool cétylique	0,5
	LubrajelR MS	10
	triéthanolamine	0,3
15	Gly-Lys-His	0,01
	Eau, conservateurs, parfum	qsp 100 g.

Exemple n°2: Crème amincissante

	Stéareth-21	2.4
	Stéareth-2	2.6
20	PPG-15 stéaryl éther	8.0
	Cire d'abeille	0.5
	Stéaroxy diméthicone	3.0
	Propylène glycol	3.0
	CarbopolR 941	0.25
25	Triéthanolamine	0.25
	N-Palmitoyl-Gly-Lys-His-Leu-Asn	0.01
	Caféine	1.0
	Eau, conservateurs, parfums qsp	100 g

Exemple n° 3: Lotion alcoolique

30	Ethanol	5.0
	Propylène glycol	2.0

Diméthicone copolyol	0.5
PPG-1-PEG-9 lauryl glycol éther	0.6
N-Palmitoyl-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His	0.001
eau, conservateurs, parfum qsp	100 g

5 L'activité des peptides sera démontrée par les deux exemples suivants:

Exemple n° 4: Activité lipolytique *in vitro*

Dans cet exemple, 5 séquences peptidiques ont été testées:

Peptide 1: His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu, soit la séquence la plus longue décrite dans ce brevet,

10 Peptide 2: His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn,

Peptide 3: Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu,

Peptide 4: Gly-Lys-His-Leu-Asn,

Peptide 5: Gly-Lys-His, soit la séquence la plus courte de ce brevet.

15 Des adipocytes humains (obtenus à partir de déchets de chirurgie plastique) sont mis en suspension dans un milieu de survie.

On ajoute alors, à différentes concentrations, l'un des 4 peptides précédents et, après 2 heures d'incubation à 37°C, on mesure la quantité de glycérol et d'acides gras libérés dans le milieu extérieur.

20 Dans les mêmes conditions, le métabolisme lipolytique de base et une série de contrôles positifs sont réalisés, respectivement en l'absence du peptide testé ou en présence de différentes concentrations de pTH (1-34) qui est alors considéré comme produit de référence.

Le tableau suivant montre les quantités de glycérol libéré (nmol/2,5.10⁵ cellules/2hr) ainsi que le pourcentage d'augmentation (par rapport au niveau basal) observé avec

25 les peptides testés dans ces conditions sous une concentration finale de 1.10⁻⁶M.

	Basal	pTH (1-34)	Peptide 1	Peptide 2	Peptide 3	Peptide 4	Peptide 5
Glycérol	17,5 ± 1,1	30,5 ± 1,1	27,7 ± 0,8	24,3 ± 0,8	25,6 ± 0,9	23,7 ± 0,5	20,3 ± 0,6
Δ %	-	+ 75,1	+ 58,2	+ 39,2	+ 46,2	+ 35,4	+ 16,8

30 Dans les mêmes conditions expérimentales, on peut également suivre la variation de la concentration d'AMPc (Adénosine monophosphate cyclique) dans le milieu cellulaire.

Lorsque des concentrations inférieures de peptides ont été testées, un effet concentration dépendant a été mis en évidence sur la libération de glycérol, ce qui démontre bien la spécificité du mécanisme biochimique et physiologique mis en jeu.

Exemple n° 5: Activité lipolytique *in vivo*

5 Un test *in vivo*, effectué sur 15 femmes âgées de 35 à 62 ans pendant quatre semaines, a consisté à suivre l'évolution de deux paramètres, le périmètre des cuisses mesuré à l'aide d'un centimètre et l'épaisseur de la couche adipeuse déterminée à l'aide de la technique d'échographie (ultrasons). Les résultats donnés plus loin concernent donc les différences observées entre les valeurs obtenues pour ces deux
10 paramètres entre le temps 0 et en fin de test, soit 4 semaines plus tard.

Le gel décrit dans l'exemple n°1 a été utilisé, si ce n'est que le peptide était absent du gel placebo.

Après 4 semaines de traitement biquotidien avec des gels (un gel placebo et un gel contenant le peptide Gly-Lys-His-Leu-Asn, on constate une évolution favorable du
15 périmètre et de l'épaisseur de la couche adipeuse sur les cuisses traitées à la préparation contenant le peptide lipolytique: -12% et -14% respectivement, alors que les variations des valeurs de ces deux paramètres sur les cuisses traitées au placebo ne sont pas significatives.

Les peptides à caractère lipolytique sont utilisés seuls ou en association entre eux,
20 dans un produit cosmétique ou dermatopharmaceutique fini, dans toute forme galénique: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, pommades, lotions capillaires, shampooings, savons, poudres, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles.

Il est possible d'utiliser ces peptides sous forme de solution, de dispersion,
25 d'émulsion, ou encapsulés dans des vecteurs comme les macro-, micro- ou nanocapsules, les liposomes ou les chylomicrons, ou inclus dans des macro-, micro- ou nanoparticules, ou dans des microéponges, ou adsorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

La concentration d'utilisation de ces peptides peut varier entre 0.000001 et 1% (p/p),
30 préférentiellement entre 0.0001 et 0.1% dans le produit fini.

Ces peptides peuvent être combinés dans les compositions cosmétiques avec tout autre ingrédient habituellement utilisé en cosmétique: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits d'autres plantes, extraits tissulaires, extraits marins, etc.

Ces peptides sont obtenus par extraction de protéines de plantes, suivie d'hydrolyse enzymatique de façon à générer des fragments peptidiques de taille moyenne inférieure à 1500 daltons, une partie des fragments libérés devant contenir au moins une des séquences correspondant au pTH (9-n) avec n compris entre 10 et 19 inclus.

La combinaison avec d'autres agents stimulant la lipolyse tels que la caféine, la théophylline, les dérivés de xanthine en général est particulièrement avantageuse pour réaliser l'invention.

Ces peptides sont utilisés dans des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques pour des applications cosmétiques à activité lipolytique pour les soins de la peau, particulièrement le traitement amincissant des surcharges pondérales des cuisses et des hanches, dans le traitement de la cellulite et dans le raffermisssement cutané.

Ces peptides ou les compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques les contenant sont utilisées pour la préparation d'un médicament pour les soins de la peau, particulièrement pour le traitement amincissant des surcharges pondérales des cuisses et des hanches, dans le traitement de la cellulite et dans le raffermisssement cutané.

Revendications

1. Peptides fragments du pTH(1-34) de structure suivante:



- R_1 = H, ou une chaîne alkyle, linéaire ou branchée, saturée ou insaturée, hydroxylée ou soufrée ou non, contenant 1 à 24 atomes de carbone, préférentiellement 12 à 18 atomes de carbone,
- R_2 = OH ou OR_3 ou NR_4R_5 avec R_3 = une chaîne alkyle de C_1 à C_{24} , préférentiellement soit C_1 à C_3 , soit C_{14} à C_{18} et avec R_4R_5 étant indépendamment l'un de l'autre = H ou une chaîne alkyle de 1 à 12 atomes de carbone, préférentiellement de 1 à 3 atomes de carbone,
- AA est, tout ou partie de longueur variable de la séquence peptidique suivante His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu (pTH(9-19)), dont préférentiellement Gly-Lys-His-Leu-Asn (pTH(12-16)) ou Gly-Lys-His (pTH(12-14)), mais à l'exclusion des séquences (pTH(9-18)), (pTH(10-18)), (pTH(11-18)), (pTH(12-18)), (pTH(13-18)), (pTH(14-18)), (pTH(9-17)), (pTH(9-16)), (pTH(9-15)), (pTH(9-14)), (pTH(9-13)).

2. Peptides selon la revendication 1 obtenus par synthèse chimique, par voie enzymatique, par fermentation ou par extraction de protéines d'origine végétale.

3. Peptides selon 1 à 2 obtenus par synthèse peptidique classique en phase homogène ou hétérogène ou par synthèse enzymatique à partir des acides aminés constitutifs.

4. Peptides selon les revendications 1 à 3 obtenus par extraction de protéines de plantes, suivie d'hydrolyse enzymatique de façon à générer des fragments peptidiques de taille moyenne inférieure à 1500 daltons, une partie des fragments libérés devant contenir au moins une des séquence correspondant au pTH (9-n) avec n compris entre 10 et 19 inclus.

5. Peptides selon les revendications 1 à 4 caractérisés en ce que leur lipophilie est augmentée par greffage d'un acide gras de plus ou moins longue chaîne (mirystyl, palmityl, stéaryl, lipoyl...) sur l'amine N-terminale et/ou d'estérifier le groupe carboxyle du peptide.

6. Utilisation des peptides, selon les revendications 1 à 5, seuls ou en association entre eux, dans un produit cosmétique ou dermatopharmaceutique fini, à des

concentrations variant entre 0.000001 et 1% (p/p), préférentiellement entre 0.0001 et 0.1%.

- 5 7. Utilisation des peptides, selon les revendications 1 à 5 et la revendication 6, seuls ou en association entre eux, dans un produit cosmétique ou dermatopharmaceutique fini, sous forme de solution, de dispersion, d'émulsion, ou encapsulées dans des vecteurs comme les macro-, micro- ou nanocapsules, des liposomes ou des chylomicrons, ou inclus dans des macro-, micro-ou nanoparticules, ou dans des microéponges, ou adsorbés sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.
- 10 8. Utilisation des peptides, selon les revendications 1 à 5 et 6 à 7, seuls ou en association entre eux, dans un produit cosmétique ou dermatopharmaceutique fini, dans toute forme galénique: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, pommades, lotions capillaires, shampooings, savons, poudres, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles.
- 15 9. Utilisation des peptides selon les revendications 1 à 5 et 6 à 8, seuls ou en association entre eux, dans un produit cosmétique ou dermatopharmaceutique fini, avec tout autre ingrédient habituellement utilisé: lipides d'extraction et ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits de plantes, extraits tissulaires, extraits marins, caféine, théophylline, dérivés de la xanthine et autres agents lipolytiques.
- 20 10. Compositions cosmétiques ou dermatopharmaceutiques renfermant les peptides selon les revendications 1 à 5 et 6 à 9 utilisées dans les applications cosmétiques à activité lipolytique pour les soins de la peau, particulièrement le traitement amincissant des surcharges pondérales des cuisses et des hanches, dans le
-
- 25 traitement de la cellulite et dans le raffermissement cutané.
- 30 11. Utilisation des peptides selon les revendications 1 à 5, ou d'une composition cosmétique ou dermatopharmaceutique renfermant les peptides selon les revendications 6 à 9, pour la préparation d'un médicament pour les soins de la peau, particulièrement pour le traitement amincissant des surcharges pondérales des cuisses et des hanches, dans le traitement de la cellulite et dans le raffermissement cutané.

PCT/FR 99/03110

IPC 7 C07K14/635 A61K38/29 A61K38/04 C07K5/083

IPC 7 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 44 34 551 A (FORSSMANN WOLF GEORG PROF DR D) 4 April 1996 (1996-04-04) the whole document ---	1-4, 10
X	WO 95 05195 A (DOLISOS LAB ;BASTIDE MADELEINE (FR); BAYLE JEAN DOMINIQUE (FR)) 23 February 1995 (1995-02-23) claim 1 ---	1-4, 10
X	EP 0 378 432 A (RICHTER GEDEON VEGYESZET) 18 July 1990 (1990-07-18) claims 1-12 --- -/--	1-4, 10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 March 2000

Date of mailing of the international search report

29/03/2000

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer _____

Groenendijk, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No

PCT/FR 99/03110

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>TANIGUCHI A ET AL: "Parathyroid hormone-induced lipolysis in human adipose tissue."</p> <p>JOURNAL OF LIPID RESEARCH, (1987 MAY) 28 (5) 490-4. JOURNAL CODE: IX3. ISSN: 0022-2275., XP002099124</p> <p>United States</p> <p>cited in the application</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 99/03110

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 4434551 A	04-04-1996	WO 9610041 A EP 0783522 A JP 10509419 T US 6030790 A	04-04-1996 16-07-1997 14-09-1998 29-02-2000
WO 9505195 A	23-02-1995	FR 2708855 A	17-02-1995
EP 0378432 A	18-07-1990	HU 53123 A AT 120758 T AU 632526 B AU 4792290 A CA 2008438 A CN 1044102 A, B DE 69018275 D DE 69018275 T DK 378432 T ES 2071004 T IL 93107 A JP 2270895 A US 5093320 A	28-09-1990 15-04-1995 07-01-1993 20-09-1990 24-07-1991 25-07-1990 11-05-1995 03-08-1995 01-05-1995 16-06-1995 12-04-1994 05-11-1990 03-03-1992

PCT/FR 99/03110

CIB 7 C07K14/635 A61K38/29 A61K38/04 C07K5/083

CIB 7 C07K A61K

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
-------------	--	-------------------------------

X	DE 44 34 551 A (FORSSMANN WOLF GEORG PROF DR D) 4 avril 1996 (1996-04-04) le document en entier	1-4,10
---	---	--------

X	WO 95 05195 A (DOLISOS LAB ;BASTIDE MADELEINE (FR); BAYLE JEAN DOMINIQUE (FR)) 23 février 1995 (1995-02-23) revendication 1	1-4,10
---	--	--------

X	EP 0 378 432 A (RICHTER GEDEON VEGYESZET) 18 juillet 1990 (1990-07-18) revendications 1-12	1-4,10
---	--	--------

-/-

X Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Y Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

~~"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention~~

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document anterior, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

23 mars 2000

29/03/2000

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Groenendijk, M

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. - Internationale No

PCT/FR 99/03110

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>TANIGUCHI A ET AL: "Parathyroid hormone-induced lipolysis in human adipose tissue."</p> <p>JOURNAL OF LIPID RESEARCH, (1987 MAY) 28 (5) 490-4. JOURNAL CODE: IX3. ISSN: 0022-2275., XP002099124</p> <p>United States</p> <p>cité dans la demande</p> <p>le document en entier</p> <p>-----</p>	1-11

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 99/03110

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
DE 4434551 A	04-04-1996	WO 9610041 A	04-04-1996
		EP 0783522 A	16-07-1997
		JP 10509419 T	14-09-1998
		US 6030790 A	29-02-2000
WO 9505195 A	23-02-1995	FR 2708855 A	17-02-1995
EP 0378432 A	18-07-1990	HU 53123 A	28-09-1990
		AT 120758 T	15-04-1995
		AU 632526 B	07-01-1993
		AU 4792290 A	20-09-1990
		CA 2008438 A	24-07-1991
		CN 1044102 A,B	25-07-1990
		DE 69018275 D	11-05-1995
		DE 69018275 T	03-08-1995
		DK 378432 T	01-05-1995
		ES 2071004 T	16-06-1995
		IL 93107 A	12-04-1994
		JP 2270895 A	05-11-1990
		US 5093320 A	03-03-1992

THIS PAGE BLANK (USPTO)